

Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция

О. В. Первишко¹, ORCID: 0000-0003-1083-2807, ole-pervishko@yandex.ru

Н. Г. Соболева², natalia.soboleva@rambler.ru

Т. Г. Баум¹, baum.tamara@yandex.ru

Д. В. Волик¹, volik.darya@list.ru

Д. Ю. Калиновская¹, dianakalinovskay@yandex.ru

1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

2 Клиника G8 Centre, 350062, Россия, Краснодар, ул. Совхозная, 1, корп. 7

Резюме. В статье описано течение холестатического варианта врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с оценкой акушерско-гинекологического анамнеза матерей и особенностей неонатального периода у новорожденных. Беременность у женщин протекала с признаками фетоплацентарной недостаточности, что обуславливало рождение детей с низким сроком гестации, так как цитомегаловирусная инфекция развивалась в острой форме. Новорожденные имели низкую оценку по шкале Апгар и признаки гипотрофии I-II степени. Клиническая картина врожденного цитомегаловирусного гепатита характеризовалась затяжным течением и носила волнообразный характер, полное восстановление весоростовых показателей, симптома желтухи проходило в течение 3 месяцев. Выявлено, что более длительный синдром холестаза отмечался у детей, которые имели одновременно врожденную цитомегаловирусную инфекцию и нарушение захвата билирубина, в частности синдром Жильбера. Единственным общепринятым стартовым препаратом для медикаментозного воздействия на синдром холестаза при заболеваниях печени у детей является урсодезоксихолевая кислота. Комплексная терапия с применением препарата урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15-20 мг/кг в сутки на ранних этапах лечения данной инфекционной патологии позволила стабилизировать клинико-лабораторные показатели. При отсутствии жалоб и клинических проявлений уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы восстанавливались в течение 5-6 месяцев, тогда как показатели холестерина нормализовались к 3 месяцам. Выбранная схема терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15-20 мг/кг в сутки способствовала профилактике тяжелых осложнений со стороны желчевыводящих путей, таких как хронические холецистохолангиты, первичный билиарный цирроз. Применение лечебной тактики с учетом индивидуальных особенностей детей раннего возраста не сопровождалось побочными эффектами.

Ключевые слова: дети, врожденная цитомегаловирусная инфекция, гепатит, гипербилирубинемия, холестаз, осложнения, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

Для цитирования: Первишко О. В., Соболева Н. Г., Баум Т. Г., Волик Д. В., Калиновская Д. Ю. Врожденный цитомегаловирусный гепатит: холестатический синдром и его коррекция // Лечебный Врач. 2022; 2 (25): 20-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.003

Congenital cytomegalovirus hepatitis: cholestatic syndrome and its correction

Olesya V. Pervishko¹, ORCID: 0000-0003-1083-2807, ole-pervishko@yandex.ru

Nataliya G. Soboleva², natalia.soboleva@rambler.ru

Tamara G. Baum¹, baum.tamara@yandex.ru

Dariya V. Volik¹, volik.darya@list.ru

Diana Yu. Kalinovskaya¹, dianakalinovskay@yandex.ru

1 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

2 G8 Centre clinic, 1 b. 7 Sovkhoznaya str., Krasnodar, 350062, Russia

Abstract. The article describes the course of the cholestatic variant of congenital cytomegalovirus infection in children with an assessment of the obstetric and gynecological history of mothers and the characteristics of the newbornneonatal period. Pregnancy in women proceeded with signs of fetal-placental insufficiency, which led to the birth of children with a low gestational age, since cytomegalovirus infection developed in an acute form. The newborns had a low Apgar score and signs of hypotrophy of I-II degrees. The clinical picture of congenital cytomegalovirus hepatitis was characterized by a protracted course and had an undulating character, a complete recovery of mass-growth parameters, a symptom of jaundice took place within 3 months. It was revealed that a longer cholestasis syndrome was observed in children who had both congenital cytomegalovirus infection and impaired bilirubin uptake, in particular,

Gilbert's syndrome. Ursodeoxycholic acid is the only generally accepted starting drug for the drug effect on cholestasis syndrome in children with liver disease. Complex therapy with the use of the drug Ursodeoxycholic acid at a dose of 15-20 mg/kg per day, at the early stages of treatment, this infectious pathology made it possible to stabilize the clinical and laboratory parameters. In the absence of complaints and clinical manifestations, the levels of ALT, AST and ALP were restored for a long period within 5-6 months, while the cholesterol values returned to normal by 3 months. The chosen scheme of therapy with Ursodeoxycholic acid at a dose of 15-20 mg/kg per day contributed to the prevention of severe complications from the biliary tract, such as chronic cholecystocholangitis, primary biliary cirrhosis. The use of therapeutic tactics, taking into account the individual characteristics of young children, was not accompanied by the presence of side effects.

Keywords: children, congenital cytomegalovirus infection, hepatitis, hyperbilirubinemia, cholestasis, complications, ursodeoxycholic acid, treatment.

For citation: Pervishko O. V., Soboleva N. G., Baum T. G., Volik D. V., Kalinovskya D. Yu. **Congenital cytomegalovirus hepatitis: cholestatic syndrome and its correction** // Lechaschi Vrach. 2022; 2 (25): 20-24. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.003

В зарубежных и отечественных литературных источниках наиболее исследованной инфекцией раннего детского возраста была и остается одна из герпетических, а именно цитомегаловирусная (ЦМВИ). Влияние вирусного агента на различных этапах внутриутробного и внеутробного периода формирует основную клиническую картину. Вариантами течения заболевания являются:

- острый приобретенный ЦМВ-гепатит с полным выздоровлением;
- первично-хронический приобретенный ЦМВ-гепатит умеренной степени активности;
- врожденный ЦМВ-гепатит с формированием порока развития (атрезии) желчевыводящих путей;
- формирующийся билиарный цирроз печени [1-4].

Механизм формирования отличных друг от друга патологий печени при ЦМВИ до конца не изучен [5]. В то же время с помощью нецелевой газовой хроматографии – масс-спектрометрии активно исследуются изменения аминокислотного, азотного и энергетического обмена у детей с инфантильной холестатической гепатопатией и внепеченочной билиарной атрезией [6]. Современные клинические характеристики ЦМВ-гепатита связаны с синдромом длительной желтухи, гиперферментемией, холестазом, а также с формированием аплазии/гипоплазии желчных протоков [7-8].

Современная лабораторная диагностика позволяет установить причину заражения гепатотропным вирусом и определить вовлеченность паренхимы в патологический процесс [9]. Холестатический вариант течения болезни является наиболее распространенным. Он характеризуется наличием желтухи у 62% детей. Основным биохимическим показателем холестаза у новорожденных и детей раннего возраста является повышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ), 5-нуклеотидазы (5-НТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) [10]. В этом случае показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) повышаются одновременно в 1,5-2 раза, но с преобладанием уровня АСТ [11].

Длительное хроническое течение заболевания требует назначения гепатопротекторов комбинированного воздействия, в частности, обладающих желчегонным, цитопротективным, антифибринолитическим действием. Единственным общепринятым стартовым препаратом для медикаментозного воздействия на синдром холестаза при заболеваниях печени у детей является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [12]. В литературных источниках широко описаны области ее применения, в частности

в составе комплексной терапии холестаза у новорожденных и детей раннего возраста [13-16], при вирусных гепатитах В и С, а также с целью проведения дифференциальной диагностики билиарной атрезии и неонатального гепатита у 101 ребенка [17]. Основное холеретическое действие УДХК обусловлено несколькими механизмами, в частности конкурентной борьбой с токсичными желчными кислотами за рецепторы в подвздошной кишке, влиянием на гидрофобные желчные кислоты с целью их выведения, активацией транспортных белков [18].

На основании вышеизложенного целью нашей работы явилось изучение эффективности применения УДХК при врожденном ЦМВ-гепатите у детей с признаками холестатического синдрома.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 34 ребенка в возрасте от 28 дней до 12 месяцев с висцеральной формой врожденной ЦМВИ, протекавшей с синдромом холестаза. Среди них было 19 мальчиков и 15 девочек, выписанных из родильного дома или со второго этапа выхаживания. Ежемесячно при проведении объективного осмотра измеряли антропометрические параметры, оценивали динамику результатов лабораторно-инструментальных обследований.

При выявлении синдрома холестаза всем обследуемым назначали суспензию УДХК (Урсофальк) в вечернее время (19-22 часа) в дозе 15-20 мг/кг в сутки в 1 прием в течение первого месяца с последующим ежемесячным динамическим контролем.

Из назначенного топического лечения по поводу висцеральной формы врожденной ЦМВИ 18 детей получали анти-ЦМВ-иммуноглобулин в виде 6 внутривенных введений за весь курс лечения. Все наблюдавшиеся пациенты применяли препарат интерферона альфа-2b в суппозиториях по 1 свече 2 раза в день в течение 10 суток, далее по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю длительностью до 3 месяцев. Длительность выбранной схемы определялась результатами количественной ПЦР-диагностики. В процессе динамического наблюдения проводились следующие обследования: общий анализ крови (ОАК), биохимические исследования (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, ЩФ, ГГТ), сонографическое исследование органов брюшной полости, выявление антител к ЦМВ методом ИФА (аппарат Architecti1000sr (Abbott)) и методом ПЦР (определение ДНК ЦМВ) крови, мочи, слюны и при помощи амплификатора ROTOR GENE 6000 с использованием тест-систем «Ампли СенсCMV-FL» (Россия).

Гастроэнтерология. Гепатология

Результаты и обсуждение

У большинства наших пациентов акушерско-гинекологический анамнез был отягощен. В частности, угроза прерывания беременности на ранних сроках отмечалась у 21 женщины; признаки хронической фетоплацентарности – у 67%.

Во время проведения перинатального ультразвукового скрининга отмечались низкие масса и рост плода у 23 женщин. Из анамнеза было известно, что «гриппоподобное состояние» испытывали 15 (44%) наблюдаемых во II-III триместре, астеновегетативный синдром – 14 (41%). 3 из них получали препараты гепарина для коррекции наследственной тромбофилии.

Проведение скрининга на TORCH-инфекции показало, что ЦМВ выявлялся у 7 из 34 обследуемых женщин во время беременности с помощью метода ПЦР-диагностики в крови. После консультации инфекциониста женщины получали лечение интерфероном α -2b по схеме, с последующим динамическим контролем. Остальные беременные на герпетические инфекции не обследовались, 2 женщины на учете не состояли. При сборе акушерского анамнеза обращало на себя внимание наличие контактов внутри семьи с детьми, посещающими детский сад и школу, при этом 9 детей получали лечение по поводу приобретенной ЦМВИ.

Большинство детей родились в срок, но 6 из них имели низкий срок гестации от 32 до 36 недель. Путем кесарева сечения родились 11 детей, при этом отмечен длительный безводный период продолжительностью более 14 часов. При рождении большинство детей имели низкую оценку по шкале Апгар: 6-7 баллов – 21 ребенок; 5-7 баллов – 9 новорожденных; 3-5 баллов – 4 пациента. Оценка весоростовых показателей выявила у 19 новорожденных признаки гипотрофии I-II степени. Признаки врожденной пневмонии отмечались у 12 детей (35%), синдром дыхательных расстройств – у 11 пациентов (32%). Неврологическая симптоматика с момента рождения у 14 (41%) наблюдаемых была представлена синдромом двигательных нарушений, 18 (53%) имели признаки вегетовисцеральных нарушений, 2 (6%) – гипертензионно-гидроцефальный синдром.

В раннем неонатальном периоде у всех детей наблюдалась иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек, что подтверждалось высокими показателями общего и прямого билирубина, а также ЩФ и ГГТ (табл. 1). Синдром желтухи клинически проявлялся уже на 1-3 сутки с последующим нарастанием до 18-46 суток. Улучшение общего состояния детей косвенно можно было подтвердить стабильной прибавкой массы тела; восстановление параметров лабо-

Таблица 1
Клинико-лабораторно-инструментальная характеристика симптомов [таблица составлена авторами] / Clinical, laboratory and instrumental characteristics of symptoms [table compiled by the authors]

Симптомы	Количество детей, абр. (%)
Раннее появление синдрома желтухи (1-3 сутки жизни)	13 (38)
Волнообразное течение синдрома желтухи	3 (8,8)
Наличие ахоличного стула	9 (26,5)
Изменение цвета мочи	6 (17,6)
Гепатосplenомегалия (объективно)	34 (100)
Геморрагический синдром	5 (14,7)
Диспротеинемия	9 (26,5)
Увеличение общего билирубина	34 (100)
Увеличение прямого билирубина	34 (100)
Увеличение АЛТ	28 (82,4)
Увеличение АСТ	34 (100)
Увеличения ЩФ	34 (100%)
Гиперхолестеринемия	3 (8,8%)
Увеличение ГГТ	34 (100%)
Тромбоцитопения	24 (70,6%)
Гепатосplenомегалия (по УЗИ)	31 (91,2%)
Утолщение стенки желчного пузыря при проведении УЗИ (2 мм)	8 (23,5%)

раторных и инструментальных обследований до уровня здоровых младенцев происходило в течение 6 месяцев. При назначении препарата УДХК (Урсофальк) в виде суспензии нами отмечена положительная динамика клинических данных, в частности цвет кожных покровов стабилизировался у большинства детей в течение 60 дней наблюдения. Однако 3 ребенка (8,8%) имели длительную субиктеричность кожи, что потребовало дополнительного обследования. Нами было выявлено наличие у этих пациентов синдрома Жильбера, который подтверждался генетическим обследованием. Сочетание этих двух этиологических факторов способствовало более длительному сохранению синдрома желтухи.

Таблица 2
Показатели биохимического анализа крови и продолжительность их изменений [таблица составлена авторами] / Indicators of a biochemical blood test and the duration of their changes [table compiled by the authors]

Показатель	Длительность в днях	Средний количественный показатель до лечения	Средний количественный показатель после лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	89 \pm 3,24	171 \pm 19,3	17,9 \pm 0,9
Прямой билирубин, мкмоль/л	93 \pm 7,8	142 \pm 23,7	6,54 \pm 0,27
АЛТ, Ед/л	154 \pm 21,8	153 \pm 22,3	43,3 \pm 6,3
АСТ, Ед/л	168 \pm 23,2	197 \pm 19,2	46 \pm 4,01
ЩФ, Ед/л	215 \pm 3,24	874 \pm 83,9	368 \pm 43,1
Холестерин, ммоль/л	21 \pm 3,0	7,01 \pm 1,24	4,11 \pm 0,97
ГГТ, Ед/л	134 \pm 3,8	489 \pm 43,3	231 \pm 74,3

Продолжительность лабораторных изменений в биохимических анализах и их показатели перед началом и после терапии представлены в табл. 2.

Прием Урсофалька позволил нормализовать уровень общего и прямого билирубина, содержание холестерина в течение первых 2-3 месяцев лечения, тогда как максимально долго сохранялись высокими уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ. Особенностью ОАК крови при висцеральной форме ЦМВИ были лейкоцитоз до $13,6 \pm 3,1 \times 10^9$ г/л со сдвигом влево у 2/3 больных; увеличение лимфоцитов – у 55,8% детей; нейтропения – у 41,2%; гипохромная анемия – у 50% обследуемых. Стабилизация показателей тромбоцитов происходила в течение двух месяцев.

По данным ультразвукового обследования органов брюшной полости определялись увеличение печени у 2/3 детей, которое держалось более 6 месяцев, и спленомегалия – до 5 месяцев. Толщина стенки желчного пузыря нормализовалась на фоне применения препарата Урсофальк в течение 2 месяцев у большинства пациентов.

При проведении контроля ПЦР-диагностики на ЦМВ в крови, моче, слюне динамика отрицательных результатов выявилась следующая: в крови вирус перестал определяться в течение 2,5 месяцев. Вирус продолжал сохраняться в слюне (до 2000 копий/ мл) в течение 10 месяцев, в моче (до 1500 копий/ мл) – 9 месяцев при отсутствии клинических проявлений, переводя данное заболевание в стадию стабилизации.

Комплексное лечение позволило нормализовать показатели биохимического анализа крови, в частности показатели общего и прямого билирубина, уровней ферментов печени и холестерина (табл. 2). Применение препарата УДХК (Урсофальк) в дозировке 15-20 мг/кг в лечении синдрома холестаза показало высокую эффективность данной лекарственной формы, а также не позволило развиться осложнениям в виде холецистохолангитов, внутридолькового холестаза, холангита, цирроза печени.

Лечение холестатического варианта врожденной ЦМВИ с использованием препарата УДХК (Урсофальк) в суспензии проводилось длительно, за время наблюдения родители не отмечали побочных эффектов терапии, а ее эффективность оценивали положительно.

Выводы:

1. Формирование холестатического варианта врожденной ЦМВИ происходило при первичном инфицировании женщины во время беременности.

2. Источниками инфекции для женщины явилось эпидокружение, в частности, дети дошкольного и школьного возраста, посещающие организованные коллективы.

3. Холестатический синдром при ЦМВ-гепатите проекает длительно и носит волнообразный характер.

4. На формирование длительного синдрома холестаза также оказывали влияние наследственные заболевания, связанные с нарушением захвата билирубина (в частности, синдром Жильбера).

5. Назначение препарата УДХК (Урсофальк) приводило к нормализации клинико-лабораторных и инструментальных показателей у детей с синдромом желтухи и холестаза при ЦМВ-гепатите.

6. Длительность терапии препаратом УДХК (Урсофальк) определяется индивидуальными особенностями пациента.

7. Антихолестатическая терапия препаратом Урсофальк при его длительном приеме направлена на профилактику осложнений при врожденном ЦМВ-гепатите. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Смирнов А. В., Чулов С. Б., Брюсова И. Б., Волкова Г. И., Иванова Ю. Н., Карпина Л. М., Россина А. Л., Финогенова Т. А., Малиновская В. В. Лечение хронических герпесвирусных гепатитов // Детские инфекции. 2012; 2: 31-33.
[Smirnov A. V., Chuelov S. B., Brjusova I. B., Volkova G. I., Ivanova Ju. N., Karpina L. M., Rossina A. L., Finogenova T. A., Malinovskaja V. V. Treatment of chronic herpesvirus hepatitis // Detskie infektsii. 2012; 2: 31-33.]
- Cytomegalovirusinfection. Red Book: 2015. Report of the Committee on Infection Diseases.30th ed. Kimberlin D. W., Brady M. T., Jackson M. A., Long S. S. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 317-322.
- Литвицкий П. Ф., Мальцева Л. Д., Морозова О. Л. Типовые формы патологии печени у детей // Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 38-53.
[Litvitskij P. F., Mal'tseva L. D., Morozova O. L. Typical forms of liver pathology in children // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2018; 17 (1): 38-53.] DOI: 10.15690/vsp.v1711.1854.
- Галькевич Н. В., Меньшикова Е. А., Меньшиков С. А. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни // Вестник Белорусского государственного медицинского университета, 2013; 7: 12-14.
[Gal'kevich N. V., Men'shikova E. A., Men'shikov C. A. Cholestasis syndrome in infectious and surgical diseases in children of the first year of life // Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013; 7: 12-14.]
- Averbukh L. D., Wu G. Y. Role of Biologics in the Development of Autoimmune Hepatitis: A Review // J Clin Transl Hepatol. 2018; 6 (4): 402-409. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00039. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30637218; PMCID: PMC6328740.
- Li W. W., Shan J. J., Lin L. L., Xie T., He L. L., Yang Y., Wang S. C. Disturbance in Plasma Metabolic Profile in Different Types of Human Cytomegalovirus-Induced Liver Injury in Infants // Sci Rep. 2017; 7 (1): 15696. DOI: 10.1038/s41598-017-16051-8. PMID: 29146975; PMCID: PMC5691185.
- Rauschenfels S., Krassmann M., Al-Masri A. N. et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia // Eur. J. Pediatr. 2009; 4 (168): 469-476.
- Goderis J., Keymeulen A., Smets K., Van Hoecke H., De Leenheer E. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of longitudinal study // The Journal of Pediatrics. 2016; 172: 110-115.
https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.024.
- Волянюк Е. В. Алгоритм диагностики и лечения пролонгированной желтухи у детей первых месяцев жизни // Вестник современной клинической медицины. 2016; 2 (9): 42-46.
[Voljanjuk E. V. Algorithm for the diagnosis and treatment of prolonged jaundice in children in the first months of life // Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny. 2016; 2 (9): 42-46.]

Гастроэнтерология. Гепатология

10. Fischler B., Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2014; 38 (3): 263-267.
11. Дегтярева А. В., Мухина Ю. Г., Дегтярев Д. Н. Синдром холестаза у новорожденных детей [Текст]: пособие для врачей. ФГУ «Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Российский гос. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова. М.: 4ТЕ АРТ, 2011. 36 с.: ил., табл., цв. ил.; 21 см; ISBN 978-5-903274-58-1.
[*Degtyareva A. V., Muhina Ju. G., Degtyarev D. N. Cholestasis syndrome in newborns [Text]: a guide for doctors; FGU «Nauch. tsentrakusherstva, ginekologii i perinatologii im. V. I. Kulakova» Minzdravotsrazvitiya Rossii, Rossijskij gos. med. un-t im. N. I. Pirogova. Moskva: 4TE ART, 2011. 36 s.: il., tabl., tsv. il.; 21 sm; ISBN 978-5-903274-58-1.*]
12. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 12: CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
13. Волынец Г. В., Намазова-Баранова Л. С., Потапов А. С., Геворкян А. И., Смирнов И. Е., Никитин А. В., Скворцова Т. А. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза // Российский педиатрический журнал. 2016; 19 (6): 332-338.
[*Volynets G. V., Namazova-Baranova L. S., Potapov A. S., Gevorkyan A. I., Smirnov I. E., Nikitin A. V., Skvortsova T. A. Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis // Rossijskij pediatriccheskij zhurnal. 2016; 19 (6): 332-338. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(6)-332-338.*]
14. Дегтярева А. В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. д.м.н.: 14.00.09. М., 2008. 43 с.
[*Degtyareva A. V. Differential diagnosis and principles of etiopathogenetic treatment of liver and biliary tract diseases in newborns and young children: avtoref. dis. d-ra med. nauk: 14.00.09. Moskva, 2008. 43 s.*]
15. Мухина Ю. Г., Дегтярева А. В. Синдром холестаза у детей первых месяцев жизни. Часть 1 // Доктор.Ру. 2010; 1: 22-27.
[*Mukhina Ju. G., Degtyareva A. V. Cholestasis syndrome in children during the first months of life. Part 1 // Doktor.Ru. 2010; 1: 22-27.*]
16. Галькевич Н. В., Меньшикова Е. А., Меньшиков С. А. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни // Вестник Белорусского государственного медицинского университета. 2013; 7: 12-15.
[*Gal'kevich N. V., Men'shikova E. A., Men'shikov C. A. Cholestasis syndrome in infectious and surgical diseases in children of the first year of life // Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2013; 7: 12-15.*]
17. Poddar U., Thapa B. R., Das A. et al. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country // Acta. Paediatr. 2009; 98, Iss. 8: 1260-1264.
18. Kazyulin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Yu. et al. Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations // RMJ. Medical Review. 2018; 3: 42-52.

Сведения об авторах:

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; ole-pervishko@yandex.ru

Соболева Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор, главный педагог клиники G8 Centre, 350062, Россия, Краснодар, ул. Совхозная, 1, корп. 7; natalia.soboleva@rambler.ru

Баум Тамара Гивиевна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; ole-pervishko@yandex.ru

Волик Дарья Витальевна, студентка VI курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; volik.darya@list.ru

Калиновская Диана Юрьевна, студентка VI курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4; dianakalinovskay@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya V. Pervishko, MD, Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; ole-pervishko@yandex.ru

Nataliya G. Soboleva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Pediatrician of the G8 Centre clinic, 1 b. 7 Sovkhoznaya str., Krasnodar, 350062, Russia; natalia.soboleva@rambler.ru

Tamara G. Baum, MD, Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; baum.tamara@yandex.ru

Dariya V. Volik, VI year student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; volik.darya@list.ru

Diana Yu. Kalinovskaya, VI year student of the pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; dianakalinovskay@yandex.ru